

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0010761

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES LÍQUIDAS DE LAROTRECTINIB”

Solicitante: LOXO ONCOLOGY INC.

Nuestra Ref.: P2020/200006

RESPUESTA AL OFICIO No. 14284,
NOTIFICADO EL 20 DE NOVIEMBRE DE 2020
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 15 de septiembre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 7, 12, 20 a 22, 24 y 25;
- se elimina el término “aproximadamente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

- en la Reivindicación 1, se elimina la frase “*en el que el término aproximadamente se refiere a un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una variación del 10%*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 12 y 17 (antiguas Reivindicaciones 15 y 23, respectivamente), se reemplaza el término “*sacarosa*” por “*sucralosa*”. Esta modificación encuentra soporte en la página 16, línea 25 del Capítulo Descriptivo; y
- se ajustan la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 1 a 3, 6, 7, 11, 12, 14 y 18 a 25 no son claras porque mencionan los términos “*aproximadamente*” y “*cantidad aproximada*”, que se consideran imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. El Despacho sugiere sustituirlos con un término preciso o un rango concreto.

b- En respuesta a esta objeción, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito. En particular, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, el Solicitante eliminó el término “*aproximadamente*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio, por lo que considero superada la objeción correspondiente. Adicionalmente, las Reivindicaciones 3, 7, 12, 20 a 22, 24 y 25 fueron eliminadas.

Así las cosas, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486, y que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de manera clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada por la presente solicitud.

3. a- i) El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes WO2015/039006 (D1) y US6218375 (D4).

En particular, el Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a invención definida en las Reivindicaciones 1, 19 y 23, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi pirrolidina-1-carboxamida.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención y la composición divulgada en D1 consiste en que se especifican los excipientes de la formulación líquida. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la actividad para el tratamiento del cáncer está dada por el principio activo y a lo largo de la solicitud no están sustentadas las ventajas de la formulación, causadas por los excipientes.

Así las cosas, el Despacho establece que el problema técnico es: “¿Cómo *modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una formulación líquida alternativa para el tratamiento del cáncer?*”

No obstante, el Despacho indica que el incluir los excipientes específicos en la formulación líquida para lograr un tratamiento para el cáncer, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a composiciones farmacéuticas como un complejo inhibidor de ras-farnesiltransferasa que tiene una mejor solubilidad y estabilidad en agua, que se forma a partir de inhibidores de ras-farnesiltransferasa, tales como (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y sulfobutileter-7-betaciclodextrina o para (R)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y 2-hidroxi propil-beta-ciclodextrina, y métodos para formar dicho complejo. El Despacho agrega que los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes antitumorales, y que el complejo también es útil como agente antitumoral.

Adicionalmente, de acuerdo con el Despacho, D4 explica que las formulaciones líquidas pueden ser orales, y que comprenden el principio activo hidroxipropil-β-ciclodextrina y un sistema buffer. Igualmente, el Despacho resalta que D1 menciona excipientes tales como: soluciones buffer, azúcares tales como sacarosa, regulador de pH, agentes saborizantes y que las formulaciones pueden ser formas orales líquidas. El Despacho indica que los excipientes de la formulación líquida de la presente solicitud son ampliamente utilizados,

entre otras cosas, para mejorar el sabor de las composiciones y mejorar sus características fisicoquímicas, de acuerdo a lo reportado por Abraham & Mathew (2014)¹.

En consecuencia, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir los excipientes específicos en la formulación líquida de D4 en la composición farmacéutica de D1, para así llegar al objeto de las Reivindicaciones 1, 19 y 23. Por lo cual el Despacho la considera obvia.

Finalmente, el Despacho sostiene que las Reivindicaciones dependientes 2 a 18, 20 a 22, 24 y 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

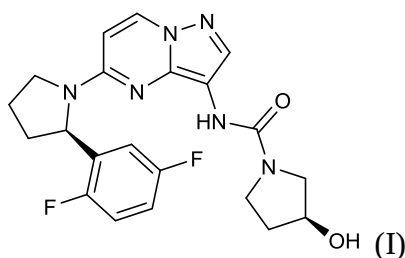
ii) En respuesta a los argumentos presentados en el primer examen de fondo sobre el nivel inventivo, el Despacho señala que no hay evidencia ni sustento en la presente solicitud acerca de un problema farmacotécnico o farmacocinético solucionado con la formulación líquida reivindicada. El Despacho indica que la solicitud se refiere al compuesto larotrectinib, sus composiciones y el tratamiento para el cáncer y formulaciones líquidas de larotrectinib.

Adicionalmente, el Despacho resalta que la utilización de ciclodextrinas, así como un agente buffer, tal como el citrato de sodio y un edulcorante en formulaciones líquidas, es conocida por la persona medianamente versada en la materia y está documentada ampliamente en la literatura, y cita nuevamente el artículo de revisión de Abraham & Mathew (2014). Igualmente, el Despacho sostiene que D4 enseña formulaciones líquidas de un compuesto para el tratamiento del cáncer, que se encuentra junto con hidroxipropil- β -ciclodextrina, así como con un sistema buffer; este documento contempla formulaciones parenterales y orales.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 está dirigida a una formulación líquida que comprende:

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):

¹Abraham, J. & Mathew, F. (2014). Taste masking of paediatric formulation: A review on technologies, recent trends and regulatory aspects. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6(1): 12-19.



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o combinaciones de los mismos; hidroxipropil- β -ciclodextrina; citrato de sodio; y un edulcorante; en donde la formulación tiene un pH de 2,5 a 5,5; y el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la combinación de los mismos tiene una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación líquida.

Por su parte, la nueva Reivindicación 16 (antigua Reivindicación 19) hace referencia a una formulación líquida que comprende: el compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos; hidroxipropil- β -ciclodextrina presente en una cantidad de 13% en peso a 17% en peso; citrato de sodio dihidrato presente en una cantidad de 0,7% en peso a 1,5% en peso; un edulcorante que incluye sacarosa, sorbitol y saborizantes, en el que el edulcorante está tamponado con ácido cítrico y fosfato de sodio, donde el edulcorante se conserva con metilparabeno y sorbato de potasio, y en el que el edulcorante está presente en una cantidad de 45% en peso a 55% en peso; y un agente de enmascaramiento del amargor presente en la formulación líquida en una cantidad de 0,2% en peso a 0,5% en peso; en donde la formulación tiene un pH de 2,5 a 5,5; y el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación de los mismos, tiene una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación líquida.

Por último, la nueva Reivindicación 17 (antigua Reivindicación 23) reclama una formulación líquida que comprende: el compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos; hidroxipropil- β -ciclodextrina presente en una cantidad de 13% en peso a 17% en peso; citrato de sodio dihidrato presente en una cantidad de 0,7% en peso a 1,5% en peso; un edulcorante que incluye sucralosa, un agente saborizante presente en una cantidad de 0,01% en peso a 0,1% en peso; en donde la formulación tiene un pH de 2,5 a 5,5; y el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación de los mismos, tiene una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación líquida.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo

de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré nuevamente a D1 como el documento más cercano a la presente invención. Particularmente, D1 divulga métodos para tratar el cáncer mediante la administración de un inhibidor del receptor de tirosina quinasa neurotrófica (NTRK1, por sus siglas en inglés). Además, describe de manera general composiciones que comprenden un inhibidor de NTRK1 y una lista de elementos adicionales como excipientes, y en donde, en algunas modalidades, el inhibidor de NTRK1 es ARRY-470 (larotrectinib), AZD7451, Crizotinib, CEP-701, AG 879, GW 441756 o Ro 08-2750.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Como bien señala el Despacho, D1 no menciona los excipientes específicos hidroxipropil-β-ciclodextrina y citrato de sodio, reclamados en la formulación líquida de la Reivindicación 1, y un edulcorante que incluye sacarosa, sorbitol y saborizantes (Reivindicación 16) o que incluye sucralosa (Reivindicación 17). Adicionalmente, y si bien D1 menciona larotrectinib como un posible inhibidor de NTRK1 para utilizar en una composición farmacéutica; es importante señalar que dicho arte previo no ofrece enseñanza o sugerencia alguna que guíe inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a elegir dicho compuesto por encima de las otras 6 opciones mencionadas (véase párrafo [0011] en D1).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

El Despacho afirma que no existe un efecto técnico asociado a incluir los excipientes específicos que comprende la formulación líquida reclamada, dado que la actividad para el tratamiento del cáncer está dada por el principio activo y a lo largo de la solicitud no están sustentadas las ventajas de la formulación, causadas por los excipientes. Asimismo, el Despacho señala que los excipientes de la formulación líquida de la presente solicitud son ampliamente utilizados, entre otras cosas, para mejorar el sabor de las composiciones y mejorar sus características fisicoquímicas.

No obstante, y contraria a la opinión del Despacho me permito presentar a continuación los efectos técnicos derivados de las diferencias previamente identificadas por el Despacho:

En primer lugar, vale la pena resaltar que en el análisis realizado por el Despacho no se tienen en cuenta los obstáculos y desafíos inherentes al desarrollo de formulaciones de medicamentos destinadas a población pediátrica. Lo anterior es relevante en tanto las formulaciones líquidas reclamadas son apropiadas tanto para poblaciones adultas como poblaciones pediátricas, y composiciones tales como las de la presente invención han sido aprobadas para uso pediátrico tanto en Estados Unidos como Europa.

Teniendo en cuenta lo anterior, y contrario a lo señalado por el Despacho, una persona medianamente versada en la materia entendería que el desarrollo de formulaciones para pacientes pediátricos no es sencillo, y que requiere de una investigación exhaustiva para preparar tan solo una formulación que pueda ser utilizada por dicha población.

Por un lado, tanto la farmacocinética como farmacodinámica de un medicamento puede variar drásticamente debido a biología particular de los pacientes pediátricos en comparación con los adultos, y por lo tanto requiere el desarrollo de formulaciones con características específicas. Tal como señalan Batchelor y Marriot: *“Existe un gran énfasis en la expresión “los niños no son solamente adultos pequeños” en términos de terapia con medicamentos”*³. Por su parte, Tuleu y Breitzkreutz señalan lo siguiente:

“Cambios fisiológicos asociados al desarrollo ocurren a lo largo de la infancia, con un número de cambios observados dentro de las primeras semanas y meses de vida, potencialmente influyendo en la farmacocinética de un medicamento de forma significativa. Esto puede afectar no solo la respuesta terapéutica sino también la incidencia de eventos adversos”. “Durante el desarrollo, ocurren cambios en la

³Batchelor, HK & Marriot J. 2015. Formulations for children: problems and solutions. British Journal of Clinical Pharmacology, 79(3):405-418.

producción de saliva, pH gástrico y tiempo de evacuación, tránsito intestinal, área de superficie y movilidad, enzimas metabólicas, y transportadores de flujo de medicamentos”. Debido a esto, “las diferencias en fisiología y anatomía pediátrica pueden... influenciar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos”⁴ (Mi traducción).

Cambios adicionales en las formulaciones pueden ser necesarios para hacerlas más apropiadas para pacientes pediátricos, pero esto en sí mismo puede influir en la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento a ser administrado. Por ejemplo, “excipientes comunes utilizados en una formulación puede tener una influencia involuntaria sobre la biodisponibilidad/bioequivalencia. Por lo tanto, la intercambiabilidad de formas de formas de dosificación similares... puede no siempre estar exento de consecuencias”⁴.

En el desarrollo de formulaciones para pacientes pediátricos, la palatabilidad es uno de los obstáculos más importantes para obtener formulaciones adecuadas, particularmente en vista del fuerte sabor amargo de muchos fármacos, y el desarrollo de formulaciones que puedan enmascarar dicho sabor no es sencillo. Como mencionan Batchelor & Marriot, *“El mayor obstáculo en el desarrollo de formulaciones líquidas [para pacientes pediátricos] es el enmascaramiento del sabor del medicamento, dado que más del 90% de los pediatras en EUA reportaron que el sabor y palatabilidad de un medicamento fueron las barreras más importantes para completar un tratamiento”*³. De hecho, Cram y colaboradores reportan que “La palatabilidad de medicamentos orales pediátricos es crucial para la adherencia a regímenes terapéuticos”, y dado que *“muchos medicamentos son extremadamente amargos”, “más adelante, se encuentra que el sabor es desagradable durante el desarrollo de las formas de dosificación pediátricas”*⁵.

Adicional a lo anterior, es importante resaltar que formas de dosificación alternativas conocidas en el estado de la técnica con las que los niños y niñas puedan cumplir más fácilmente un tratamiento, por ejemplo, mediante el desarrollo de una forma líquida de dosificación vs. cápsulas o tabletas, puede llevar a reducir la palatabilidad, complicando aún más el desarrollo de una formulación apropiada. Por ejemplo, *“las características de solubilidad de una molécula pueden no ser ideales para la forma de dosificación líquida seleccionada, preferida por niños pequeños. El sabor de los compuestos con una alta solubilidad puede ser difícil de enmascarar en preparaciones líquidas, ya que*

⁴ Tuleu C. & Breitreutz J. 2013. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. European Journal of Pediatrics, 172(6): 717-720.

⁵ Cram, A., et al. 2009. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. International Journal of Pharmaceutics, 365(1-2): 1-3.

generalmente no pueden ser formulados como suspensiones. Incluso las suspensiones de solubles con baja solubilidad pueden exhibir características pobres de palatabilidad pobre si la pequeña cantidad de medicamento solubilizado excede el umbral de detección de sabor humano”⁵.

Adicionalmente, las etapas necesarias para enmascarar el sabor amargo pueden alterar la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento, lo cual, cuando se considera junto con las diferencias biológicas de los niños, aumenta la complejidad propia del desarrollo de formulaciones para dicha población. *“En algunos casos, enmascarar el sabor de un medicamento mientras se mantiene el perfil farmacocinético original para la forma de dosificación elegida puede ser desafiante”⁵.*

La evaluación del sabor dentro de poblaciones adultas no necesariamente se traduce a poblaciones pediátricas, en tanto que *“se ha mostrado que la percepción del sabor de un medicamento es diferente entre adultos y niños”⁵*. A esto se le suman las dificultades asociadas a determinar una palatabilidad adecuada en poblaciones pediátricas, ya que *“generalmente es difícil determinar completamente el sabor atribuido de una formulación de un medicamento, particularmente en niños más pequeños, quienes no son capaces de expresar el sabor percibido y la sensación oral adecuadamente”²*. Pese a esto, *“la evaluación de la palatabilidad es considerada importante por los entes regulatorios... dado que puede ser un problema, especialmente en niños muy pequeños”⁴*.

“Es evidente que un medicamento que un niño rechaza tomar, no tiene biodisponibilidad”⁴, lo que demuestra la criticidad y los desafíos encontrados durante el desarrollo de formulaciones con palatabilidad apropiada para administración en pacientes pediátricos sin una farmacología significativamente alterada. Una persona medianamente versada en la materia entendería claramente los desafíos encontrados en este campo y no asumiría que la mera descripción de excipientes en el estado de la técnica, o incluso su posible uso para enmascarar el sabor amargo de los medicamentos, proporcionaría una guía suficiente para desarrollar una formulación pediátrica específica en vista de los requerimientos arriba mencionados.

Ahora bien, y con el objetivo de presentar información adicional que permita demostrar los efectos técnicos sorprendentes alcanzados por el desarrollo, el Solicitante encontró por medio del uso de lenguas electrónicas (véase Vlasov, Y. *et al.* 2005. Nonspecific sensor arrays (“electronic tongue”) for chemical analysis of liquids (IUPAC Technical Report). Pure and Applied Chemistry, 77(11): 1965-1983) que el larotrectinib es **significativamente**

amargo, incluso cuando se administra en concentraciones significativamente menores que las requeridas por las formulaciones líquidas reclamadas.

El análisis de amargura fue realizado utilizando un analizador de lengua electrónica AlphaMOS Astree, con un set sensor #3 (sensores: BD, EB, JA, JG, KA, OA, OB) y un electrodo plata-cloruro de plata de referencia. Los estándares de calibración (cafeína, acetaminofén y quinina HCl) fueron preparados de acuerdo a la siguiente tabla, y por cada solución de calibración estándar, un puntaje de amargura (escala 0 a 20) fue asignado por un panel sensorial humano. Se generó una curva de calibración mediante regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS, por sus siglas en inglés) de las señales del sensor versus los puntajes del panel sensorial utilizando el programa AlphaMOS e-tongue.

<i>Material</i>	<i>Concentración (mg/mL)</i>	<i>Puntuación del panel sensorial</i>
Cafeína	0,50	8,5
Cafeína	0,05	2,5
Acetaminofén	0,50	4,0
Acetaminofén	3,00	11,0
Quinina HCl	0,01	9,0
Quinina HCl	0,04	15,5

La siguiente tabla muestra la escala de amargura utilizada por el panel sensorial humano para su evaluación y para la elaboración de la curva de calibración:

<i>Escala de Predicción de Amargura</i>	<i>Puntaje o Valor de Amargura</i>
Amargura no detectable	0,0 - 4,5
Ligero sabor amargo	4,5 - 8,5
Amargura aceptable	8,5 - 12,5
Amargura en el límite pero aceptable	12,5 - 16,5
Amargura no aceptable	16,5 - 20,0

Los siguientes resultados fueron obtenidos para varias concentraciones de larotrectinib cuando se analizaron soluciones del mismo con la lengua electrónica:

<i>Concentración de larotrectinib (mg/mL)</i>	<i>Puntaje Medido de Amargura</i>
0,100	64,7
0,050	53,0
0,025	41,2
0,005	14,1
0,003	12,1
0,001	7,7

Como se puede observar a partir de las concentraciones analizadas, se encontró que larotrectinib tiene lo que se consideraría un nivel aceptable de amargura en concentraciones significativamente menores (alrededor de 0,005 mg/mL o menos) que lo requerido en las formulaciones reclamadas (20 mg/mL a 30 mg/mL). De hecho, incluso una concentración de larotrectinib de 1/200 a 1/300 de la concentración requerida sería considerada como **altamente inaceptable** en términos de nivel de amargura.

Esto claramente representa un problema en el desarrollo de formulaciones de larotrectinib para uso en poblaciones pediátricas, ya que la palatabilidad de las formulaciones para dicha población es uno de los obstáculos más grandes para el desarrollo de formulaciones patentables, como se indicó anteriormente.

Adicional a lo anterior, para analizar la efectividad de la elaboración de sabor de varias formulaciones comprendidas por las reivindicaciones de la presente invención, el Solicitante también realizó un análisis utilizando una lengua electrónica AlphaMOS Astree, con un set sensor #2 (sensores: ZZ, AB, GA, BB, CA, DA, JE) y un electrodo plata-cloruro de plata de referencia. Las siguientes soluciones de larotrectinib y las correspondientes soluciones de placebo (que contenían todos los ingredientes de la formulación menos larotrectinib) fueron preparadas:

Formulación	1	2	3	4	5	6	7
Ingredientes	(m/v)	(m/v)	(m/v)	(m/v)	(m/v)	(m/v)	
Sulfato de larotrectinib	2,46%	---	2,46%	---	2,46%	---	2,46%
HP-β-CD	17,46%	17,46%	17,46%	17,46%	17,46%	17,46%	---
Sucralosa	1,50%	1,50%	1,00%	1,00%	1,50%	1,50%	---
Sabor a fresa	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	---	---	---
Benzoato de sodio	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	---
Citrato de sodio	1,20%	1,20%	1,20%	1,20%	1,20%	1,20%	---
Ácido cítrico 0,1 mol/L	---	9,82%	---	9,97%	---	10,05%	---
Agua	hasta 100 mL	hasta 100 mL	hasta 100 mL	hasta 100mL	hasta 100 mL	hasta 100 mL	hasta 100 mL
pH	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	1,2

La distancia euclidiana de 7 dimensiones entre cada formulación (1, 3 y 5) y su placebo respectivo (2, 4 y 6) fue computada por el sensor de siete señales (ZZ, AB, GA, BB, CA, DA, and JE) con la siguiente fórmula:

$$\text{Distancia} = \sqrt{(ZZ_2 - ZZ_1)^2 + (AB_2 - AB_1)^2 + (GA_2 - GA_1)^2 + (BB_2 - BB_1)^2 + (CA_2 - CA_1)^2 + (DA_2 - DA_1)^2 + (JE_2 - JE_1)^2}$$

Se debe considerar que cuanto menor sea la distancia entre una formulación y su placebo de acuerdo con la fórmula anterior, mayor es el grado similitud del sabor, *i.e.* un diluyente en el que la formulación y el placebo no se distinguan fácilmente debido a la distancia más corta se considera que enmascara mejor el sabor con respecto al ingrediente farmacéutico activo. Los siguientes valores de distancia fueron obtenidos para las formulaciones antes mencionadas y sus placebos:

Formulación	Placebo	Distancia
1	2	77
3	4	54
5	6	45
7	100% Agua	3,965

Como se puede observar, las formulaciones descritas anteriormente, que se encuentran dentro del alcance comprendido por las reivindicaciones de la presente solicitud, enmascaran clara y efectivamente el sabor amargo de larotrectinib.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC explica que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano **para obtener el efecto técnico que la invención proporciona**?”⁶ (énfasis fuera del texto).

El Despacho señala que el problema técnico es “¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una formulación líquida alternativa para el tratamiento del cáncer?”. Sin embargo, teniendo en cuenta los argumentos presentados anteriormente referidos a los efectos técnicos de la invención, considero que el problema técnico incluyendo el efecto técnico que la invención proporciona debe ser formulado de la siguiente manera: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una composición que enmascare efectivamente el sabor amargo de larotrectinib?

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5.1.

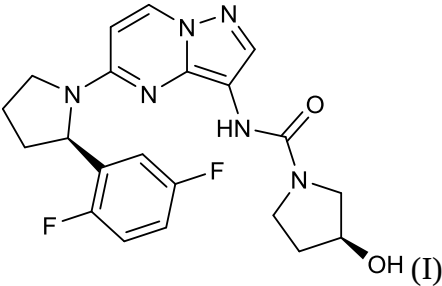
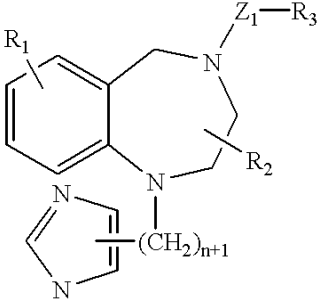
E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera y vaga invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía **específica** para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este sentido, es claro que la persona medianamente versada en la materia que utilizara D1 como punto de partida no podría llegar de manera obvia y evidente a la presente invención, toda vez que dicho arte previo hace referencia a composiciones farmacéuticas, no ofrece enseñanza o sugerencia alguna que permita obtener una formulación con los ingredientes particulares reclamados en las Reivindicaciones 1, 16 y 17, a decir: hidroxipropil- β -ciclodextrina y citrato de sodio; así como un edulcorante que incluye sacarosa, sorbitol y saborizantes (Reivindicación 16) o que incluye sucralosa (Reivindicación 17). Mucho menos una sugerencia que permita esperar de manera razonable que la combinación específica de los componentes de la formulación líquida permitan enmascarar el sabor amargo de larotrectinib y al mismo tiempo cumpla con los demás requerimientos de idoneidad para administración en poblaciones pediátricas, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

En cuanto a un posible segundo documento, el Despacho afirma que las enseñanzas de D4 permiten superar las deficiencias de D1 para obtener la presente invención. Para el Despacho, D4 divulga composiciones farmacéuticas como un complejo inhibidor de ras-farnesiltransferasa que tiene una mejor solubilidad y estabilidad en agua, que se forma a partir de inhibidores de ras-farnesiltransferasa. No obstante, no es claro del análisis del Despacho por qué una persona medianamente versada en la materia elegiría D4 como complemento de D1, toda vez que dicho documento divulga compuestos con estructuras

claramente diferentes -como se muestra en la siguiente tabla- y con blancos terapéuticos distintos (NTRK1 vs. ras-farnesiltransferasa).

Presente invención	D1
	

Asimismo, vale la pena resaltar que, si bien D4 menciona hidroxipropil-β-ciclodextrina como uno de los ingredientes de la composición farmacéutica, dicho documento no contiene enseñanza o sugerencia alguna que guiara a la persona medianamente versada en la materia a i) elegir citrato de sodio y un edulcorante; ii) preparar una composición con un pH de 2,5 a 5,5; ni iii) a incluir el compuesto de fórmula (I) de las Reivindicaciones 1, 16 y 17, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación de los mismos, con una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación líquida. Por lo que contrario a la apreciación del Despacho, en vez de acercar aún más la formulación de D1 a la invención, D4 tiene aún más diferencias alejando a la persona medianamente versada en la materia de la solución propuesta.

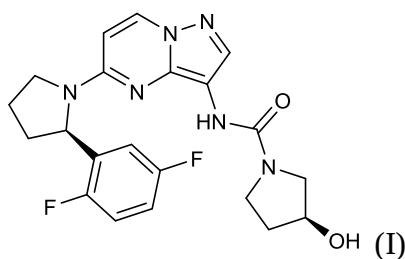
De este modo, me permito afirmar que D1 y D4, individualmente o en combinación, no contienen enseñanzas o sugerencias suficientes para que una persona medianamente versada en la materia pueda llegar de forma obvia y evidente a las formulaciones de la presente invención, ni mucho menos a tener una expectativa razonable de que dichas formulaciones exhibieran los efectos técnicos mencionados anteriormente.

iii) Así las cosas, y a la luz de las diferencias encontradas entre la materia reclamada en la Solicitud frente al arte previo, me permito llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que las invenciones en el campo de la química (farmacéutica) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, las formulaciones) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁷. De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría* (a la persona

⁷ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

medianamente versada en la materia) *de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*⁸ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, es claro que una persona medianamente versada en la materia que partiera de las enseñanzas del arte previo citado por el Despacho no se vería motivada de forma obvia y evidente a producir las formulaciones líquidas caracterizadas porque comprenden (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o combinaciones de los mismos; hidroxipropil-β-ciclodextrina; citrato de sodio; y un edulcorante; en donde la formulación tiene un pH de 2,5 a 5,5; y el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la combinación de los mismos tiene una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación líquida. En otras palabras, las enseñanzas del arte previo citado no conducen a una persona medianamente versada en la materia a obtener las formulaciones reclamadas con todas sus características técnicas particulares de manera obvia e inequívoca, por lo que la estructura de la materia reclamada **es inesperada**. Asimismo, D1 y D4, individualmente o en combinación, no ofrecen enseñanzas o sugerencias que permitieran predecir de manera razonable que las formulaciones reclamadas permitan enmascarar el sabor amargo de larotrectinib y al mismo tiempo cumpla con los demás requerimientos de idoneidad para administración en poblaciones pediátricas por lo cual **el efecto técnico derivado de las diferencias estructurales establecidas también es impredecible**. Por todo lo anterior, considero respetuosamente el nivel inventivo de las formulaciones líquidas reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser reconocido.

iv) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas se tratara. En este caso particular, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D1 y D4 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la invención. En otras palabras, las conclusiones del Despacho se derivan de un análisis en retrospectiva o “análisis *hindsight*”.

Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, me permito citar nuevamente el MAP, que indica “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, [La SIC] debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁹ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

4. En este punto, me permito informar que las Oficinas de Patentes de Armenia (AM3410A), Estados Unidos (US10137127/US10668072), Kazajstán (KZ34569), Panamá (PA92402-01) y Singapur (SG11201808559P) han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud, y la Oficina de Patentes de Marruecos ha comunicado su intención de concesión (PV/43601).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

⁹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones voluntarias;
- Recibo de pago por examen adicional.